

5

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-128161

(43)Date of publication of application : 10.05.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/70
// C07H 15/256

(21)Application number : 04-040561

(71)Applicant : KOWA KAGAKU KOGYO KK

(22)Date of filing : 31.01.1992

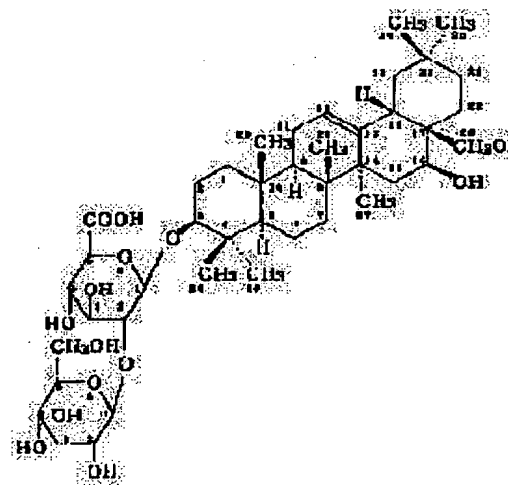
(72)Inventor : ATSUJI MIKITO
HIKIMOTO KATSUMI
YAMASHITA CHIAKI
IWASAKI YOSHIO

(54) DIABETE-PREVENTING - TREATING AGENT CONTAINING TRITERPENE GLUCOSIDE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a diabetes-preventing and treating agent containing a triterpene glucoside as an active ingredient, not having an astringent taste and a bitter taste, and inhibiting a sugar-absorbing action.

CONSTITUTION: The diabetes-preventing/treating agent contains 1-[3 β -(16 β ,28- dihydroxyolean-12-ene)oxy]-2-O- β -D-glucose- β -D-glucuronic (triterpene glucoside) as an active ingredient. The compound inhibits the absorption of glucose in enteric canals, prevents the steep rise in blood sugar value, and especially exhibits synergistic effects when a diet is simultaneously performed. The agent can be prepared in the form of powder, granules, tablets, capsules, syrup, suspension, solution, or emulsion, and administered at a dose of 0.1-1mg/kg twice or three times a day before meals. The compound of the formula can be extracted from the leaf of the *Gymnena inodrum* of Asclepiadaceae widely distributed in the Southeast Asia, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

ギムネマ イノドラム
トリテルペン

糖吸収抑制

⑤

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-128161

(43)公開日 平成 6年(1994) 5月10日

(51)Int.Cl.⁵

A 61 K 31/70

// C 07 H 15/256

識別記号

ADP

庁内整理番号

8314-4C

F I

技術表示箇所

Z

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平4-40581

(22)出願日 平成 4年(1992) 1月31日

(71)出願人 591137086

恒和化学工業株式会社

大阪府豊中市豊南町南 6 丁目 3 番13号

(72)発明者 厚地 幹人

東京都大田区千鳥 1-23-2

(72)発明者 引本 勝巳

神奈川県横浜市磯子区森が丘 2-6-19

(72)発明者 山下 千明

東京都三鷹市下連雀 1-27-4

(72)発明者 岩崎 善雄

東京都大田区山王 2-30-10

(74)代理人 弁理士 中本 宏 (外 3 名)

(54)【発明の名称】 トリテルペン配糖体を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤

(57)【要約】

【目的】 糖尿病予防剤及び治療剤を提供することを目的とする。

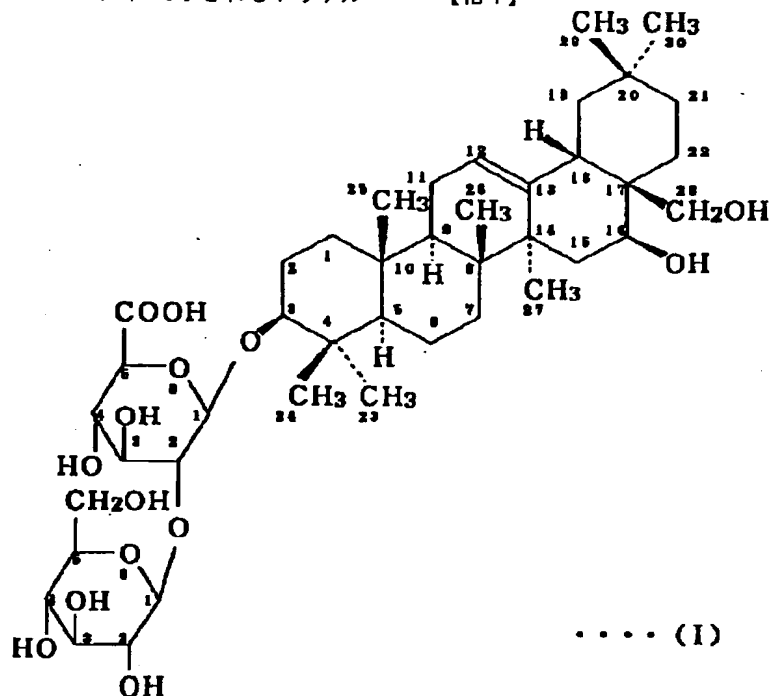
【構成】 1錠当り、ギムネマ イノドラムより抽出された 1-[3β-(16β, 28-ジヒドロキシオレア-12-エン)オキシ]-2-O-β-D-グルコース-β-D-グルクロン酸 10mg、甘草エキス 45mg、デキストリン 55mg、結晶セルロース 55mg、CMCカルシウム 33mg 及びステアリン酸カルシウム 0.6mg の割合で配合した錠剤を常法により製造した。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の一般式 (I) で示されるトリテル

ペン配糖体を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤

【化 1】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は糖尿病治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 インドから中国南部、東南アジアなど広範囲に分布している植物の一種であるギムネマ・シルベスタは糖吸収抑制効果を有すること、該甘味を抑制する成分はギムネマ酸であること、並びにギムネマ・シルベスタの乾燥粉末或いはギムネマ酸を血糖降下剤或いは糖尿病治療剤として用いることは既知である（ギムネマの臨床、株式会社ヘルス研究所、1989年10月30日）。

【0003】 しかしながら、ギムネマ・シルベスタは渋味、苦味を有しているだけでなく、甘味抑制作用を有し、ギムネマ・シルベスタの葉をかねてから2分後には甘さを全く感じなくなり約2時間以上その効果は持続する。

【0004】 本発明者等は、東南アジアに広く分布しているギムネマ イノドラムという植物に渋味、苦味を呈しないばかりでなく、甘味抑制作用を有さず、しかも糖類の吸収抑制作用を有する物質が含まれていることを見

出だし、ギムネマ イノドラムの葉を乾燥、焙煎し茶の形態にしたもの、或いはギムネマ イノドラムの葉を熱水やアルコール等で抽出し、抽出液を濃縮又は乾燥して錠剤又は顆粒状とした糖質吸収抑制剤を提案した（特開平3-172156号公報参照）。

【0005】 本発明者等は、その後上記ギムネマ イノドラムから糖類の吸収抑制作用を有する有効成分を分離、精製する方法について鋭意研究した結果、渋味、苦味及び甘味抑制作用を有さず、糖類の吸収抑制作用を有するトリテルペン配糖体を分離、精製することに成功し、且つ該配糖体は糖尿病の予防、治療剤として有効であることを見出した。

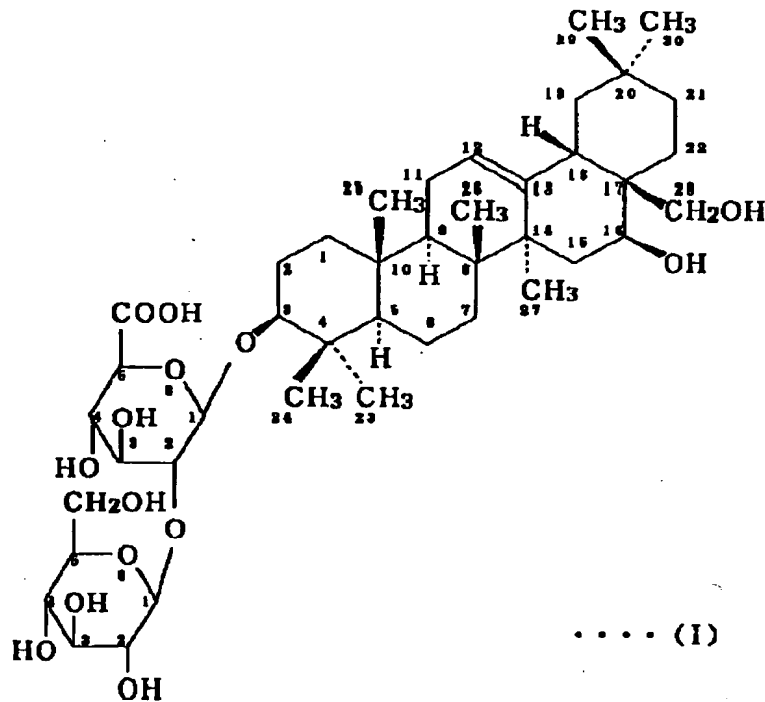
【0006】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本願発明は、前記トリテルペン配糖体を有効成分とする糖尿病予防剤及び治療剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、下記の一般式 (I) で示されるトリテルペン配糖体を有効成分とする糖尿病予防剤又は治療剤である。

【化 1】



【0008】以下、本発明を詳しく説明する。本発明の有効成分であるトリテルペン配糖体は、上記一般式

(I) で示される1-[3β-(16β, 28-ジヒドロキシolean-12-エン)オキシ]-2-O-β-D-グルコース-β-D-グルクロン酸であって、東南アジア等に広く分布しているガガイモ科のギムネマ イノドラムの葉を水、メタノール、或いは水-メタノール、水-エタノール等の混合溶剤で抽出し、粗精製工程を経て液体クロマトグラフィー等のクロマトグラフィーで単離・精製することによって得ることができる。

【0009】上記トリテルペン配糖体は、腸管におけるグルコースの吸収を抑制し、急激な血糖値の上昇を抑えるという生理活性を有する物質であり、渋味、苦味等を有さず、糖尿病の予防・治療剤として有効である。特にグルコースの吸収を抑制するところから食事制限と併用することにより相乗効果を奏するという利点を有する。

【0010】本発明の糖尿病の予防・治療剤は、医薬の製造に用いられる担体に混合又は担持せしめた散剤、顆粒剤、錠剤、又はカプセル剤或いはシロップ剤、懸濁剤、液剤、乳剤などの液剤の形で経口的に投与すればよい。ビタミン剤等の成分を配合するのは何等差支えない。

【0011】投与量は食前に1回当り0.1~1mg/kg、1日2~3回投与すればよいが、投与量、投与回数は症状により変更できるのは当然である。

【0012】つぎに本発明で用いるトリテルペン配糖体の製造方法及びその特性を説明する。

【0013】製造例1

抽出工程

ギムネマ イノドラムの葉を60℃で16時間乾燥し約2mmカットに粉碎し、得られた乾燥粉碎葉100gに、メタノール1リットルを加え還流攪拌下に2時間抽出し別した。

【0014】水溶性塩基成分の除去

ろ液にセライト30gを添加し、減圧乾固(80℃/エバポレータ)した乾固物51.2gをHClでpH2に調整した蒸留水1リットルで2回洗浄し別し、残渣を乾燥した。

【0015】脱脂・粗結晶化

乾燥残渣41.0gを石油エーテル200ccで2回繰り返して洗浄し、ろ別乾燥した残渣36.8gをアセトン200ccで2回繰り返して室温で抽出ろ別し、ろ液の乾固物5.3gを炭酸ジエチル100ccで還流抽出を3回繰り返した。抽出液は保温ろ過し、析出した結晶をろ別後真空乾燥することにより粗結晶1.4gを得た。

【0016】目的フラクションの分取

ついで、粗結晶をメタノールに溶解し10%(W/V)メタノール溶液とし分取用HPLCにて目的とするフラクションを分取した(1cc×10回)。HPLCによる分取条件は次のとおりである。

HPLC機種：東ソー8010シリーズ

システムコントローラー SC-8010

カラムオープン CO-8010

ポンプ CAPP-M

フラクションコレクター FC-8010他

紫外可視検出器 UV-8010

分取カラム：TSKゲル ODS-80TM (21.

5mmID×30cm

溶離液組成 : $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{COOH} = 50/50/0.1$ (アイソクラチック)

流量 : 6ml/分

検出波長 : 210nm

注入量 : 1000 μ l (試料濃度10%) × 10
回繰り返し

分取フラクション : 31.0~33.0分 (ピークタイム=32.02分)

分取量 : 105mg

【0017】再結晶

前記工程で得られた分取フラクション溶離液120ccを減圧乾固し(105mg)、10ccのアセトンに加熱溶解した後、少し白濁するまで(アセトンとほぼ等量)熱クロロホルムを加え、再度湯煎で加熱し完全に溶解した後放冷し、白色結晶を析出させ、ろ別し、真空乾

燥することにより純度100.00%(HPLCによる)の目的物であるトリテルペン配糖体58mgを得た。

【0018】得られたトリテルペン配糖体の特性は次のとおりであった。

融点 : 244~246℃

IRスペクトル : 3400 (s)、2950 (s)、1720 (m)、1650 (m)、1450 (m)、1360 (m)、1260 (m)、1205 (w)、1160 (m)、1080 (s)、1050 (s)、950 (w)、925 (w)、900 (w) cm^{-1}

【0019】つぎに抽出工程において使用できる溶媒及び抽出条件、抽出効率を示すと次の表1に示すとおりである。

【0020】

【表1】

表 1

抽出溶媒	抽出温度 (°C)	抽出時間 (hr)	エキス収量 (%)	目的成分の エキス中の 含有率 (%)	目的成分の 抽出率 (%)
a マノール0.1%ピリジン*	還流	2	26.6	10.61	2.822
b 蒸留水/マノール=50/50	60	2	36.5	—	—
		4	36.2	—	—
		6	39.5	—	—
	還流	2	36.0	6.85	2.466
		4	36.6	—	—
		6	39.4	—	—
c メタノール	還流	2	25.1	9.43	2.367
d 蒸留水/マノール=50/50	還流	2	33.6	6.75	2.268
e 蒸留水+ 0.1%炭酸水素ナトリウム*	80	2	39.1	2.98	1.165
f 蒸留水	60	2	30.9	—	—
		4	29.9	—	—
		6	32.0	—	—
	80	2	32.3	2.91	0.940
		4	34.8	—	—
		6	36.1	—	—
	還流	2	35.8	—	—
		4	39.4	—	—
		6	43.7	—	—
g エタノール	還流	2	13.8	6.51	0.898
h i-プロパノール	還流	2	9.9	1.92	0.190
i アセトン	還流	2	7.2	0.45	0.032

* ピリジン、炭酸水素ナトリウムを抽出溶媒に添加するのは、抽出溶媒を塩基性になると抽出効率が上がるからである。 Na_2CO_3 を添加しても良い。

【0021】水溶性塩基成分の除去工程においてる液にセライトを添加したのはエキスがタール状になり取り扱いが困難になるのを防止すると共に脱色を目的として添加したものである。セライト以外に、活性炭、シリカゲル、ゼオライト等を用いることもできる。

【0022】水溶性塩基成分の除去工程において洗浄水をpH2にするためにHClを用いたが、塩酸以外に硫

酸、酢酸等の酸を用いてもよい。

【0023】再結晶工程において使用する溶媒としては、アセトン/クロロホルム50/50の混合溶媒が望ましいが、アセトン/シクロヘキサン、アセトン/n-ヘキサン又はアセトン/ベンゼン混合溶媒を使用してもよい。

【0024】製造例2

抽出工程

実施例1で用いたのと同じ乾燥粉碎薬100gを水/エタノール(50/50)1リットルにて2時間還流攪拌抽

出した後ろ過した。

【0025】水溶性塩基成分の除去

抽出工程で得られたろ液にセライト30gを添加し、減圧乾固した後(80℃/エバポレーター)、得られた乾固物63.7gをpH2の酢酸水溶液1リットルで2時間、2回繰り返して洗浄した後ろ別し、残渣を乾燥した。

【0026】脱脂・粗結晶化

水溶性塩基成分の除去工程で得られた乾燥残渣42.3gを石油エーテル200ccで2時間洗浄ろ別し残渣を乾燥した。得られた乾燥残渣35.6gをアセトン200ccを用いて室温で2時間抽出し、ろ液を乾固し、該乾固物5.5gを炭酸ジエチル100ccで3回繰り返して還流抽出した。抽出液は保温ろ過し、析出した結晶をろ別後真空乾燥することにより粗結晶1.3gが得られた。

【0027】目的フラクションの分取

得られた粗結晶の10%(W/V)メタノール溶液を用いて実施例1と同じ分取用HPLCを用いて同様に31.0~33.0分のフラクションを分取し、該フラクション溶離液120ccを減圧乾固して113mgの結晶を得た。

【0028】再結晶

該結晶113mgを実施例1と同様、アセトンクロロホルム溶媒20ccを用いて再結晶し、ろ過真空乾燥して融点244~248℃、純度99.8%(HPLCによる)の目的化合物であるトリテルペン配糖体72mgを得た。この化合物のIRスペクトルは実施例1で得ら

れたチャートと一致していた。

【0029】本発明のトリテルペン配糖体は、腸管におけるグルコースの吸収を抑制し、急激な血糖値の上昇を抑えるという生理活性を有し、かつ渋味、苦味等全く有しない。

【0030】従って、インスリン分泌の不全によって高血糖をきたしている糖尿病患者の場合、腸管からの糖の吸収を抑えることにより疲弊した膵臓のインスリン分泌細胞を保護することにより、糖尿病の治療及び予防に有効であると解される。

【0031】次に、本発明のトリテルペン配糖体の糖分の吸収抑制作用を示す。実施例1で得られたトリテルペン配糖体1mg及びCMC50mgを5ccの生理食塩水に加えることにより得られた懸濁液を、トリテルペン配糖体0.5mg/kgの割合でDDY系マウスに経口投与し、60分後にシュクロース1g/kgを同様に経口投与した。その後15分、30分、60分及び120分毎に眼底静脈より採血し血糖値を調べた。

【0032】なお、DDY系マウスは、週令6~8週の雄で体重25~28gのものをを用い(n=10)、試験開始24時間前から絶食させたものをを用いた。空腹時の血糖値は65±5mg/dlであった。

【0033】従って、上記テルペン配糖体は、糖尿病予防薬或いは治療薬として有効である。

【0034】以下、本発明の実施例を示すが、本願発明はこれらの実施例により何等制限されるものではない。

【0035】1錠当たり次の組成を有する錠剤を製造した。

製造例1で得られたトリテルペン配糖体	10mg
甘草エキス(矯味剤)	45mg
デキストリン(賦形剤)	55mg
結晶セルロース(結合剤)	55mg
CMCカルシウム(崩壊剤)	33mg
ステアリン酸カルシウム(滑沢剤)	0.6mg

【0036】急性毒性試験

次に示す要領で急性毒性試験を行ったが毒性は見られなかった。

1. 試験動物

体重25gのDDF系雄マウスを使用し、一群の動物数は10匹とした。飼料は動物用固形飼料(飼育用)を給餌し、飲料水は水道水を自由給水した。

2. 試料

当該トリテルペン配糖体は1%CMC生理食塩水に懸濁

させ、200mg/ml濃度の懸濁液として調整した。

3. 試験方法

被験物質は強制経口投与方法でゾンデにて投与した。投与量は5000mg/kg、2500mg/kgの2群とし、試験期間は7日間行い、投与後連続的に3時間は観察し、以後6時間毎に一般症状の観察を行った。結果を表2に示す。

【0037】

【表2】

表 2

投与量 (mg/kg)	1群の動物数	死亡数	その他の一般症状
5000	10	0	全てに異常は見られない
2500	10	0	"
0	10	0	"

【0038】

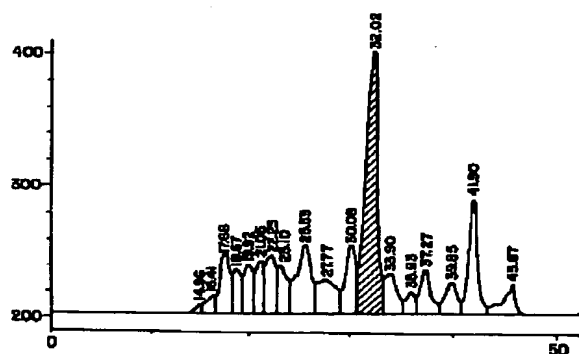
【発明の効果】本発明によれば、渋味、苦味を有さない糖吸収作用を抑制する糖尿病治療剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】製造例1で得られた粗結晶のHPLCの分画チャートを示す図。

【図2】本発明で用いるトリテルペン配糖体の糖吸収抑制作用を示す図。

【図1】



【図2】

